

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
9 de Octubre de 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/082833 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 249/08, 401/06, A61K 31/4196

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES03/00126

(22) Fecha de presentación internacional:
18 de Marzo de 2003 (18.03.2003)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P200200740 27 de Marzo de 2002 (27.03.2002) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo
US): CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGA-
CIONES CIENTÍFICAS [ES/ES]; C/Serrano, 117,
28006 MADRID (ES). UNIVERSIDAD REY JUAN
CARLOS [ES/ES]; Campus de Móstoles, C/Tulipán, S/n.
Edificio de Gestión, 28933 Móstoles (MADRID) (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):
JAGEROVIC, Nadine [FR/ES]; INSTO. QUÍMICA
MÉDICA, CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGA-
CIONES CIENTÍFICAS, C/JUAN DE LA CIERVA,
3, 28006 MADRID (ES). GOYA LAZA, María, Pi-
lar [ES/ES]; INSTO. QUÍMICA MÉDICA, CONSEJO
SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS,
C/JUAN DE LA CIERVA, 3, 28006 MADRID (ES).
HERNÁNDEZ FOLGADO, Laura [ES/ES]; INSTO.
QUÍMICA MÉDICA, CONSEJO SUPERIOR DE INVE-
STIGACIONES CIENTÍFICAS, C/JUAN DE LA CIERVA,
3, 28006 MADRID (ES). ALCORTA OSORO, Ivon,
José [ES/ES]; INSTO. QUÍMICA MÉDICA, CONSEJO
SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS,
C/JUAN DE LA CIERVA, 3, 28006 MADRID (ES).

MARTIN FONTELLES, María, Isabel [ES/ES]; UNI-
VERSIDAD REY JUAN CARLOS, Campus de Móstoles,
C/Tulipán, S/n. Edificio de Gestión, 28933 Móstoles
(MADRID) (ES). SUARDIAZ GARCÍA, Margarita,
Linarejos [ES/ES]; UNIVERSIDAD REY JUAN CAR-
LOS, Campus de Móstoles, C/Tulipán, S/n. Edificio de
Gestión, 28933 Móstoles (MADRID) (ES). DANNERT,
María, Teresa [DE/ES]; UNIVERSIDAD REY JUAN
CARLOS, Campus de Móstoles, C/Tulipán, S/n. Edificio
de Gestión, 28933 Móstoles (MADRID) (ES).

(74) Mandatario: REPRESA SÁNCHEZ, Domingo;
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS, OFICINA DE TRANSFERENCIA DE
TECNOLOGÍA, C/Serrano, 113, 28006 MADRID (ES).

(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (regional): patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional
- con reivindicaciones modificadas

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES WITH CANNABINOID PROPERTIES

WO 03/082833 A1

(54) Título: DERIVADOS DE 1,2,4-TRIAZOL CON PROPIEDADES CANNABINOIDES.

(57) Abstract: The invention relates to novel triazole derivatives with cannabinoid properties and, more specifically, 1,2,4-triazole derivatives with cannabinoid properties. Owing to the antagonistic nature of the inventive compounds, the main therapeutic applications thereof include: appetite suppression, reduction in dyskinesia caused by L-dopa in Parkinson's sufferers, treatment of acute schizophrenia and improvement in memory and cognitive dysfunctions associated with Alzheimer's disease.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevos derivados de triazol con propiedades cannabinoideas, en concreto derivados de 1,2,4-triazol con propiedades cannabinoideas. Las aplicaciones terapéuticas principales de los compuestos según la invención y debido a su naturaleza antagonista, entre otros, son la supresión del apetito, la reducción de disquinesia provocada por L-dopa en enfermos de Parkinson, el tratamiento de esquizofrenia aguda y una mejora de las disfunciones cognitivas y de memoria asociadas a la enfermedad de Alzheimer.

DERIVADOS DE 1,2,4-TRIAZOL CON PROPIEDADES CANNABINOIDES.

SECTOR DE LA TÉCNICA

- 5 Sector Farmacéutico. La presente invención se refiere a nuevos derivados de triazol con propiedades cannabinoides, en concreto derivados de 1,2,4-triazol con propiedades cannabinoides.

ESTADO DE LA TÉCNICA

- 10 Los cannabinoides son un grupo de compuestos naturales o sintéticos, que pertenecen a familias químicas diferentes (P. Goya y col., Exp. Opin. Ther. Pat., 2000, 10 1529-1538), que interaccionan con los receptores cannabinoides CB1 y CB2. Estos receptores están involucrados en la modulación de diferentes funciones, tales como memoria, cognición, apetito, respuestas inmunes, dolor, etc., y por tanto los compuestos
15 que interaccionan con ellos serán útiles en aquellos campos terapéuticos donde estén implicados dichos receptores (R.G. Pertwee, Exp. Opin. Invest. Drugs., 2000, 9 7-19).

- Así, se han descrito en numerosos artículos no solamente los efectos psicotrópicos de los cannabinoides, sino también su utilidad para la reducción de la presión ocular en el tratamiento del glaucoma (Z.H. Sung y col., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2000, 292 136-
20 139), para la detención del crecimiento de gliomas malignos (C. Sánchez y col., Cancer Res., 2001, 69 5784-5789), para el control del temblor en un modelo de esclerosis múltiple (D. Baker y col., Nature, 2000, 404 84-87), sus efectos sobre la vasodilatación (C.J. Hillard, J. Pharmacol. Ther., 2000, 294 27-32) y como analgésicos (R.G. Pertwee, Prog. Neurobiol, 2001, 63 569-611). A estos posibles usos terapéuticos hay que añadir
25 las ya conocidas aplicaciones de algunos cannabinoides como antieméticos y estimulantes del apetito.

- Si bien las estructuras químicas de los compuestos que interaccionan con los receptores cannabinoides son muy variadas e incluyen algunos compuestos heterocíclicos tales como pirazoles o indoles, no se habían descrito hasta esta patente los
30 triazoles como cannabinoides.

En la bibliografía se han descrito derivados de 1,2,4-triazol con actividad biológica; por ejemplo, la patente US2002006947 que reivindica 1-aril-1,2,4-triazoles como anticonvulsionantes y bloqueadores de canales de sodio, o el documento US6329528 que describe el procedimiento de síntesis de nuevos insecticidas derivados de 1,2,4-triazol, o bien el documento WO9831675 que reivindica derivados de 1,2,4-triazol que poseen propiedades antifúngicas.

Sin embargo, nunca se había descrito las propiedades cannabinoides de los derivados de 1,2,4-triazol objeto de la presente invención y más concretamente la naturaleza antagonista de los mismos.

Se han descrito respectivamente por L. Czollner y col. en Arch. Pharm. (Wienheim), 1990, 323 225-227 y por H.J. Shine y col. en Tetrahedron Letters, 1985, 56551, los procedimientos de obtención de los compuestos 1,5-bis(4-clorofenil)-3-etil-1H-1,2,4-triazol y 1-bencil-3-fenil-5-etil-1H-1,2,4-triazol, objeto de la patente, sin ningún dato de actividad cannabinoide.

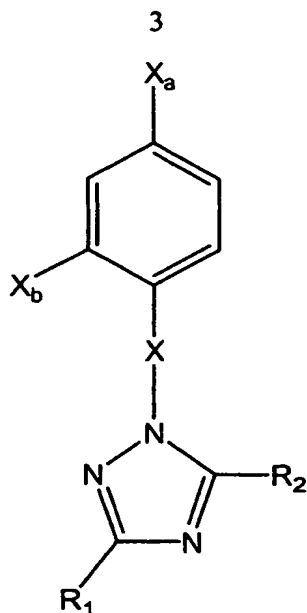
DESCRIPCION DE LA INVENCION

Derivados de 1,2,4-triazol con propiedades cannabinoides.

Se ha encontrado, por primera vez, nuevos triazoles que presentan propiedades cannabinoides.

En la presente descripción, se designa por "propiedades cannabinoides" la actividad en tejidos aislados clásicamente utilizados para evaluar agonistas y antagonistas cannabinoides.

La presente invención tiene por OBJETO los compuestos de fórmula A:

**Fórmula A**

en la que :

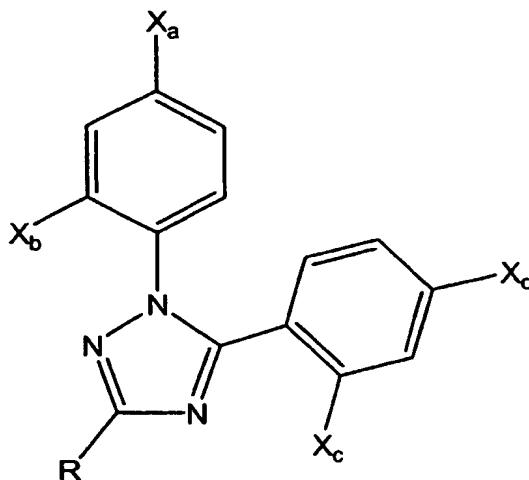
- X representa CH_2 o un enlace directo
- 5 - X_a , X_b son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.
- R_1 representa un alquilo de (C2-C7) y R_2 representa un fenilo sustituido en posición orto y/o para por un átomo de hidrógeno y/o un átomo de halógeno
- o bien R_2 representa un alquilo de (C2-C7) y R_1 representa, cuando $X = CH_2$, un
- 10 fenilo sustituido en posición orto y/o para por un átomo de hidrógeno y/o un átomo de halógeno, o una 4-piridina o un yoduro de 4-metilpiridinio.

En la presente descripción, los grupos alquilo de (C2-C7) son lineales y se entiende por átomo de halógeno, un átomo de cloro, de bromo, de flúor o de yodo.

- Según la presente invención se prefieren los compuestos de fórmula A de las series
- 15 I, II, III y IV siguientes:

los compuestos de la serie I de fórmula:

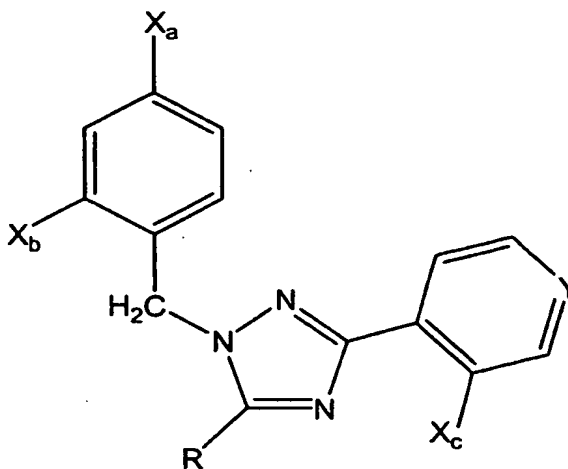
4

**Serie I**

en la que:

- R representa un alquilo de (C₂-C₇);
- 5 - X_a, X_b, X_c, X_d son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

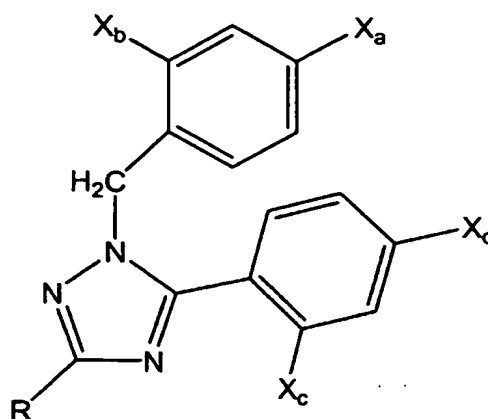
así como los compuestos de la serie II de fórmula:

**Serie II**

en la que:

- R representa un alquilo de (C2-C7);
 - X_a , X_b , X_c son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
- 5 - Y representa un átomo de carbono unido a un hidrógeno o unido a un átomo de halógeno, o un átomo de nitrógeno;

así como los compuestos de la serie III de fórmula:

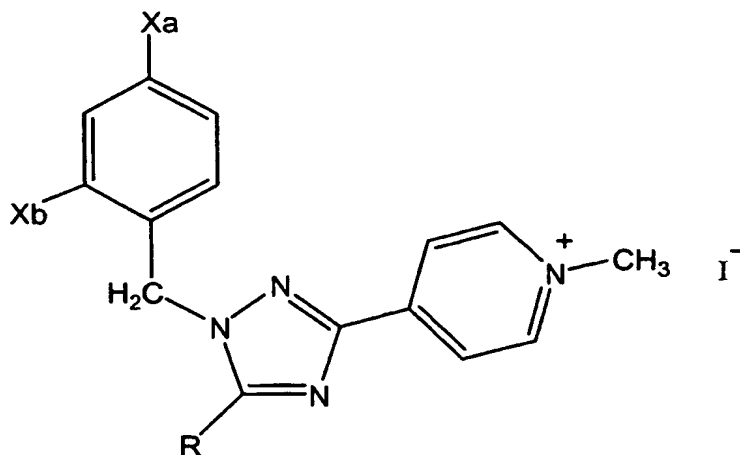


Serie III

- 10 en la que:

- R representa un alquilo de (C2-C7);
- X_a , X_b , X_c , X_d son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

y los compuestos de la serie IV de fórmula:



Serie IV

en la que:

- R representa un alquilo de (C2-C7);
- 5 - X_a , X_b son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

La PREPARACIÓN y OBTENCION de los compuestos de la serie I se pueden realizar según el esquema de reacción descrito en la figura 1.

La ruta sintética descrita en la figura 1 se lleva a cabo según un procedimiento
 10 sintético desarrollado por L. Czollner y col., Arch. Pharm. (Wienheim), 1990, 323 225-227. A excepción del triazol de la serie I, en lo cual R es etilo, X_a y X_c son cloros y X_b y X_d son hidrógenos cuya obtención fue descrita por L. Czollner, es la primera vez que se describe la preparación de los triazoles de la serie I de la presente invención. Las benzamidas de partida son productos comerciales. Se pueden utilizar como reactivos de
 15 la primera etapa por ejemplo el anhídrido propiónico ($R = CH_2CH_3$) o el anhídrido heptanoico ($R = (CH_2)_5CH_3$) ambos comerciales. Los reactivos que se pueden emplear en la segunda etapa son por ejemplo, la 4-clorofenil- ($X_a = Cl$, $X_b = H$) y 2,4-diclorofenilhidrazina ($X_a = Cl$, $X_b = Cl$), las dos están comercializadas en forma de hidroccloruros.

20 Para preparar y obtener los compuestos de las series II y III se puede seguir la ruta sintética recogida en el figura 2.

La primera etapa del esquema de síntesis de la figura 2 consiste en la obtención de los clorhidratos de amidinio ($Y = C-Cl$) y piridinio ($Y = N$) que se realiza de acuerdo con R.A. Moss y col., J. Am. Chem. Soc., 1985, 107 1743-2748. El cloruro de benzamidinio ($Y = C-H$) no se prepara por este método debido a su disponibilidad comercial. Mediante el procedimiento descrito por J.E. Francis y col., Tetrahedron Lett., 1987, 28 5133-5136, se sintetizan los N(1)H-triazoles en una segunda etapa. Finalmente, en la tercera etapa se emplean, para alquilar los N(1)H-triazoles, las condiciones experimentales de alquilación de los N(1)H-pirazoles descritas en J. Heterocyclic Chem., 1988, 25 771-782. Esta alquilación, que se realiza mediante un proceso de catálisis por transferencia de fase utilizando bromuros o cloruros de bencilos, da lugar en los casos en los cuales $Y = C-Cl$ y $Y = C-H$, a una mezcla de dos isómeros de posición. El isómero mayoritario corresponde a los compuestos de la serie II ($Y = C-Cl$ y $Y = C-H$), y el minoritario a los compuestos de la serie III. Los isómeros respectivos de estas dos series se pueden separar por cromatografía sobre gel de sílice según los métodos convencionales y se caracterizan por sus espectros de RMN, principalmente por los estudios bidimensionales. La alquilación de los N(1)H-triazoles de la serie II en el que $Y = N$ se realiza con bromuro de bencilo y da lugar a un único isómero de fórmula correspondiente a la serie II en la cual $Y = N$.

Los compuestos de la serie IV se pueden preparar y obtener a partir de los N(1)H-triazoles de la serie II en el que $Y = N$. Se lleva a cabo la metilación según un procedimiento descrito para la alquilación de piridina, por ejemplo, en Synthesis, 2000, 9 1229-1236, con exceso de yoduro de metilo como alquilante, y diclorometano como disolvente para dar lugar a las sales de piridinio de fórmula correspondiente a la serie IV.

La caracterización de la ACTIVIDAD CANNABINOIDE de los nuevos compuestos descritos en la presente invención se llevó a cabo analizando su actividad en tejidos aislados clásicamente utilizados para evaluar agonistas y antagonistas cannabinoides. Se utilizó el conducto deferente de ratón (L. Lay y col, Eur. J. Pharmacol., 2000, 391 151-161; R.G. Pertwee y col, Eur. J. Pharmacol., 1995, 284 241-247) y la preparación fibra longitudinal - plexo mientérico aislada de ileon terminal de cobayo (R.A. Ross y col, Br. J. Pharmacol., 1998, 125 1345-1351; A.A. Coutts y col,

Br. J. Pharmacol., 2000, 129 645-652). En ambos tejidos existen receptores cannabinoides (CB1) similares a los que se encuentran en el sistema nervioso central, y el estímulo de estos receptores reduce la fuerza de las contracciones inducidas por estimulación eléctrica. Los antagonistas cannabinoides son capaces de bloquear de forma selectiva este efecto (R.G. Pertwee y col, Eur. J. Pharmacol., 1996, 315 195-201; R.G. Pertwee y col, Br. J. Pharmacol., 1992, 105 980-984; R.G. Pertwee y col, Eur. J. Pharmacol., 1996, 296 169-172; R.G. Pertwee y col, Br. J. Pharmacol., 1997, 121 1716-1720; A. A. Izzo y col, Br. J. Pharmacol., 1998, 124 1363-1368).

Con el fin de evaluar la potencia y efectividad de los nuevos compuestos se han comparado sus efectos con los de un agonista (WIN 55,212-2) y un antagonista (AM 251) bien caracterizados (L. Basilico y col, Eur. J. Pharmacol., 1999, 376: 265-271, A.A. Coutts y R.G Pertwee, Br. J. Pharmacol., 1997, 121 1557-1566; R.G. Pertwee, Curr. Med. Chem., 1999, 6 635-664; A. C. Howlett y col, Mol. Pharmacol., 1988, 33 297-302).

15 Ensayos en íleon de cobayo:

A las concentraciones (10^{-8} M a $2,4 \times 10^{-6}$ M) ensayadas el compuesto 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol, ejemplo de la serie I de la presente invención, no modifica significativamente la contracción inducida por estimulación eléctrica en el íleon de cobayo. El agonista utilizado como patrón WIN 55,212-2 (5×10^{-10} a 3.6×10^{-8} M) provocó una inhibición dosis dependiente de la fuerza de las contracciones, siendo la inhibición máxima alcanzada del 39.2 ± 8.3 % de la fuerza de la contracción inicial. Se muestra en la Figura 3 el efecto de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol, ejemplo de la serie I.

En presencia del compuesto 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol, ejemplo de la serie I de la presente invención, el efecto de WIN 55,212-2 fue completamente bloqueado incluso incrementando las concentraciones del agonista (10^{-6} M). La inhibición de la respuesta contractil inducida por WIN 55,212-2 fue del 40% en tejidos control y de 11% en tejidos incubados con el compuesto ejemplo de la serie I.

El antagonista utilizado como control fue el AM 251. En presencia de este antagonista el efecto de WIN 55,212-2 fue también bloqueado lo que confirma que el efecto está mediado por receptores CB1.

Es importante resaltar el hecho de que el compuesto 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol, ejemplo de la serie I de la presente invención, no mostro ninguna modificación significativa de la fuerza de las contracciones en comparación con la fuerza registrada en tejidos control o incubados con el disolvente, lo que demuestra que carecen de actividad intrínseca, no se comportan como agonistas parciales ni como agonistas inversos, esto los diferencia de otros antagonistas previamente descritos, ya que la mayoría de ellos, como el AM 251, no son antagonistas puros.

El AM 251 es un antagonista ampliamente utilizado (S.J. Gatley y col, Eur. J. Pharmacol., 1996, 307 331; S.J. Gatley y col, Life Sci., 1997, 61 191). A pesar de ello algunos datos sugieren que también puede comportarse como agonista inverso, en la preparación de íleon de cobayo se observó que es capaz de aumentar significativamente la fuerza de las contracciones.

Ensayos en conducto deferente de ratón:

A las concentraciones ensayadas el compuesto 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol, ejemplo de la serie I, no modifico significativamente las contracciones inducidas por estimulación eléctrica lo que permite descartar efectos agonistas. Se muestran en la Figura 4 los efectos de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol, ejemplo de la serie I.

En este tejido también se ha confirmado que el compuesto 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol, ejemplo de la serie I, es capaz de antagonizar el efecto de WIN 55,212-2. Se muestra en la Figura 5 el efecto de concentraciones crecientes de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol, ejemplo de la serie I, en la modificación de la respuesta contráctil inducida por WIN 55,212-2 como comparación se incluye el antagonismo inducido por AM 251.

A partir de estos datos se ha calculado el pA₂ a partir de la modificación de la concentración eficaz 50 (EC₅₀) de WIN 55,212-2 en preparaciones control, o incubadas con AM 251 (10⁻⁷M) pA₂ = 7,63 y de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol (10⁻⁷M) pA₂ = 7,48. Se comprueba que el efecto es de similar potencia que el de AM 251.

De las otras series se han realizados ensayos farmacológicos en ileón de cobayo y en conducto deferente de ráton con, por ejemplo, 1-(4-clorobencil)-3-(4-clorofenil)-5-heptil-1H-1,2,4-triazol, un compuesto de la serie II de la presente invención, 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorobencil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol, un compuesto de la serie III
5 de la presente invención, ioduro de 4-(1-bencil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metilpiridinio, un compuesto de la serie IV de la presente invención. Estos compuestos, ejemplos de las series II, III y IV, presentan actividad cannabinoide.

Gracias a sus propiedades cannabinoides, los compuestos según la invención pueden utilizarse como principios activos de medicamentos destinados al tratamiento de
10 trastornos en los que están implicados los receptores cannabinoides.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, por ejemplo para el tratamiento, la prevención o la mejora del glaucoma, del asma bronquial y bronquitis crónica, de las alergias tales como la dermatitis de contacto o la conjuntivitis alérgica, de la artritis, del dolor, de las enfermedades asociadas a los transplantes de órganos, de
15 los desórdenes motores asociados al síndrome de Tourette, a la enfermedad de Parkinson o al corea de Huntingdon, de los gliomas malignos, de la esclerosis múltiple, de la emesis asociada a quimioterapia anticancerosa, del apetito.

Las aplicaciones terapéuticas principales de los compuestos según la invención y debido a su naturaleza antagonista son la supresión del apetito, la reducción de
20 disquinesia provocada por L-dopa en enfermos de Parkinson, el tratamiento de esquizofrenia aguda y una mejora de las disfunciones cognitivas y de memoria asociadas a la enfermedad de Alzheimer.

Además, los compuestos de la presente invención como antagonistas de receptor CB1 pueden utilizarse como herramientas farmacológicas para la caracterización
25 farmacológica del receptor y la confirmación de actividades de agonistas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La invención se ilustra con referencia a las Figuras que se adjuntan, en las que:

Figura 1, representa el esquema sintético de la preparación de los compuestos de la presente invención de la Serie I;

5 Figura 2, representa el esquema sintético de la preparación de los compuestos de la presente invención de las Series II y III;

Figura 3, ilustra la inhibición dosis dependiente de la contracción deiléon de cobayo por el compuesto ejemplo de la presente invención, 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol, y por el patrón WIN 55,212-2, cada punto
10 representa la media el error estandar;

Figura 4, ilustra la respuesta de la contracción de deferente de ratón por el compuesto ejemplo de la presente invención, 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol, y por el patrón WIN 55,212-2, cada punto representa la media el error estandar;

15 Figura 5, ilustra el efecto de contracciones del antagonista AM 251 y del compuesto ejemplo de la presente invención, 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol, en la modificación de la respuesta contractil del conducto deferente de ratón inducida por WIN 55,212-2, cada punto representa la media el error estandar.

20

EJEMPLOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin, por ello, limitarla.

En los esquemas de preparación y en los ejemplos, se utilizan las abreviaturas siguientes

25 AcOEt: acetato de etilo
 Anal.: análisis elemental
 EM: espectrometría de masas
 EtOH: etanol
 Et₂O: éter etílico
30 g: gramo
 h: hora

H₂SO₄cc: ácido sulfúrico concentrado

mg: miligramo

ml: mililitro

NaOAc: acetato sódico

5 NaOMe: metilato sódico

P.f.: punto de fusión

Preparaciones:

Ejemplo 1.- Preparación y obtención de 5-(4-Clorofenil)-3-etil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol

A) N-Etanoil-4-clorobenzamida

A una suspensión de 1,00 g de 4-clorobenzamida en 40 ml de tolueno seco, se le añaden 1,32 ml de anhídrido propanoico y 0,5 ml de H₂SO₄ concentrado. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 14 h. La disolución oscura resultante es tratada con carbono activo y filtrada sobre celita. Tras la evaporación del disolvente a vacío, el sólido obtenido es lavado con H₂O, y recristalizado de etanol. Se obtiene 451 mg de producto esperado. P.f. = 141-145° C (P.f. (etanol) = 163-165° C según L. Czollner y col., Arch. Pharm. (Wienheim), 1990, 323 225-227).

B) 5-(4-Clorofenil)-3-etil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol

20 A una disolución de 300 mg de compuesto obtenido en la etapa A anterior en 10 ml de ácido acético glacial se añade 0,24 ml de fenilhidrazina y 153 mg de NaOAc. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 22 h. El disolvente se elimina y el residuo obtenido se disuelve en diclorometano y se lava con H₂O. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente. El bruto se purifica mediante cromatografía flash de gel de sílice (hexano: AcOEt 2:1). Se obtienen 45 mg de producto deseado. P.f. = 75-79° C. EM (ES⁺) m/z: 284. Anal. (C₁₆H₁₄ClN₃) % hallado (% calculado) C: 67,59 (67,72); H: 5,21 (4,97); N: 15,08 (14,81).

Ejemplo 2.- Preparación y obtención de 1,5-Bis(4-clorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol

A) N-Heptanoil-4-clorobenzamida

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa
5 A del Ejemplo 1, a partir de 3,89 g de 4-clorobenzamida, 9,70 g de anhídrido heptanoico con un tiempo de reacción de 1 h. Se obtienen 2,70 g de compuesto deseado. P.f. = 139-142° C.

B) 1,5-Bis(4-clorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa
10 B del Ejemplo 1, a partir de 700 mg de compuesto obtenido en la etapa A anterior, 544 mg de 4-clorofenilhidrazina, y 284 mg de NaOAc con un tiempo de reacción de 28 h. El bruto se purifica mediante cromatografía flash de gel de sílice (ciclohexano: AcOEt 7:1). Se obtiene 113 mg de producto deseado. EM (ES⁺) m/z: 374. Anal. (C₂₀H₂₁Cl₂N₃) % hallado (% calculado) C: 64,16 (64,18); H: 5,72 (5,65); N: 11,01 (11,23).

15 **Ejemplo 3.- Preparación y obtención de 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol**

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa
20 B del Ejemplo 1, a partir de 700 mg de compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 2, 442 mg de 2,4-diclorofenilhidrazina, y 284 mg de NaOAc con un tiempo de reacción de 24 h. El bruto se purifica mediante cromatografía flash de gel de sílice (ciclohexano: diclorometano 1:1). Se obtiene 94 mg de producto deseado. P.f. = 60-63° C. EM (ES⁺) m/z: 408. Anal. (C₂₀H₂₀Cl₃N₃) % hallado (% calculado) C: 58,62 (58,77); H: 5,20 (4,93); N: 10,47 (10,28).

25 **Ejemplo 4.- Preparación y obtención de 1,5-Bis(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol**

A) N-Heptanoil-2,4-diclorobenzamida

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa
30 A del Ejemplo 1, a partir de 4,75 g de 2,4-diclorobenzamida, 10,5 ml de anhídrido heptanoico con un tiempo de reacción de 30 min. Se obtienen 4,18 g de compuesto deseado. P.f. = 65-69° C.

B) *1,5-Bis(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol*

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa B del Ejemplo 1, a partir de 1,00 g de compuesto obtenido en la etapa A anterior, 595 mg de 2,4-diclorofenilhidrazina, y 433 mg de NaOAc con un tiempo de reacción de 26 h. El bruto se purifica mediante cromatografía flash de gel de sílice (ciclohexano: AcOEt 9:1). Se obtiene 84 mg de producto deseado. EM (ES⁺) m/z: 442. Anal. (C₂₀H₁₉Cl₄N₃) % hallado (% calculado) C: 54,50 (54,20); H: 4,60 (4,32); N: 9,19 (9,48).

Ejemplo 5.- Preparación y obtención de *1-Bencil-3-fenil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol* y *1-bencil-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol*

10 A) *5-Fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol*

A una disolución de 857 mg de hidrocloreuro de benzamidina monohidratado en 30 ml de etanol seco se añaden 375 mg de metóxido sódico disuelto en 10 ml de etanol seco. La suspensión se agita durante 1 h. Después de este tiempo, el sólido formado se filtra sobre celita. A la fase líquida se le añaden 581 mg de octanoil hidrazida y la mezcla se agita a reflujo durante 46 h. Tras enfriar la mezcla de reacción se elimina el disolvente a vacío. El bruto obtenido se disuelve en diclorometano y se lava con H₂O (3x20 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina *in vacuo*. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash sobre sílica gel (ciclohexano: AcOEt 3:1). Se obtienen 667 mg de compuesto deseado. P.f. (sal de oxalato)= 129-132° C. (P.f. (sal de oxalato) = 125-127° C según J. E. Francis y col., Tetrahedron Lett., 1987, 28 5133-5136.

B) *1-Bencil-3-fenil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol* y *1-bencil-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol*

A una disolución de 100 mg de compuesto obtenido en la etapa A anterior en 3 ml de NaOH aq. al 40 % y 7 ml de tolueno se añaden 6 mg de (Bu)₄NBr y 703 mg de bromuro de bencilo. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 h a 80-90° C. Transcurrido este tiempo, se separa la fase orgánica, y la fase acuosa se extrae de diclorometano (3x25 ml). Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. Se cromatografía el residuo sobre sílica gel (ciclohexano: AcOEt 9:1). Se separan los dos isómeros:

- se obtienen 106 mg de *1-bencil-3-fenil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol*. EM (ES⁺) m/z: 334. Anal. (C₂₂H₂₇N₃) % hallado (% calculado) C: 79,35 (79,24); H: 8,40 (8,16); N: 12,64 (12,60).

y

5 - se obtienen 13 mg de *1-bencil-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol*. EM (ES⁺) m/z: 334. Anal. (C₂₂H₂₇N₃) % hallado (% calculado) C: 79,10 (79,24); H: 7,95 (8,16); N: 12,42 (12,60).

Ejemplo 6.- Preparación y obtención de *1-(4-Clorobencil)-3-fenil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol* y *1-(4-clorobencil)-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol*

10 Se preparan los compuestos deseados según el modo de realización descrito en la etapa B del Ejemplo 5, a partir de 73 mg de compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 5, y 48 mg de cloruro de 4-clorobencilo con un tiempo de reacción de 11 h. Se cromatografía el residuo sobre sílica gel (ciclohexano: AcOEt 9:1). Se separan los dos isómeros:

15 - se obtienen 96 mg de *1-(4-clorobencil)-3-fenil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol*. EM (ES⁺) m/z: 368. Anal. (C₂₂H₂₆ClN₃) % hallado (% calculado) C: 71,75 (71,82); H: 6,98 (7,12); N: 11,63 (11,42).

Y

- se obtienen 10 mg de *1-(4-clorobencil)-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol*. EM (ES⁺) m/z: 368.

Ejemplo 7.- Preparación y obtención de *1-(2,4-Diclorobencil)-3-fenil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol* y *1-(2,4-diclorobencil)-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol*

25 Se preparan los compuestos deseados según el modo de realización descrito en la etapa B del Ejemplo 5, a partir de 100 mg de compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 5, y 57 µl de cloruro de 2,4-diclorobencilo, con un tiempo de reacción de 5 h. Se cromatografía el residuo sobre sílica gel (ciclohexano: AcOEt 9:1). Se separan los dos isómeros:

- se obtienen 123 mg de *1-(2,4-diclorobencil)-3-fenil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol*. P.f. = 70-73° C. EM (ES⁺) m/z: 402. Anal. (C₂₂H₂₅Cl₂N₃) % hallado (% calculado) C: 65,42 (65,67); H: 6,50 (6,36); N: 10,35 (10,44).

y

- se obtienen 12 mg de *1-(2,4-diclorobencil)-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol*. EM (ES⁺) m/z: 402. Anal. (C₂₂H₂₅Cl₂N₃.C₆H₁₂) % hallado (% calculado) C: 69,42 (69,12); H: 7,79 (7,67); N: 8,24 (8,64).

Ejemplo 8.- Preparación y obtención de *1-Bencil-3-(4-clorofenil)-5-heptil-1H-1,2,4-triazol* y *1-bencil-5-(4-clorofenil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol*

A) Hidrocloruro de 4-clorobenzamidinio

A una suspensión de 10,0 g de 4-clorobenzonitrilo en 75 ml de etanol seco se añade 393 mg de NaOMe. La suspensión se agita bajo atmósfera de N₂ durante 48 h. Transcurrido este tiempo se añaden 3,9 g de cloruro amónico y la agitación se mantiene 24 h. más. Después de la filtración de la fase líquida ésta se lleva a sequedad. El sólido blanco obtenido se lava con Et₂O. Se obtienen 4,34 g. de producto deseado. P.f. = 246-247° C (P.f. (etanol) = 236-240° C según R. A. Moss y col., J. Am. Chem. Soc., 1985, 107 1743-2748).

B) *5-(4-Clorofenil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol*

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa A del Ejemplo 5, a partir de 1,00 g de compuesto obtenido en la etapa A anterior, 375 mg de NaOAc, y 549 mg de octanoil hidrazida. Se obtienen 392 mg de compuesto deseado. P.f. = 108-111° C. EM (ES⁺) m/z: 278.

C) *1-Bencil-3-(4-clorofenil)-5-heptil-1H-1,2,4-triazol* y *1-bencil-5-(4-clorofenil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol*

Se preparan los compuestos deseados según el modo de realización descrito en la etapa B del Ejemplo 5, a partir de 80 mg de compuesto obtenido en la etapa B anterior, y 34 µl de bromuro de bencilo, con un tiempo de reacción de 20 min. Se cromatografía el residuo sobre sílica gel (ciclohexano: AcOEt 9:1). Se separan los dos isómeros:

- se obtienen 94 mg de *1-bencil-3-(4-clorofenil)-5-heptil-1H-1,2,4-triazol*. P.f. = 47-50° C. EM (ES⁺) m/z: 368. Anal. (C₂₂H₂₆ClN₃) % hallado (% calculado) C: 72,02 (71,82); H: 6,89 (7,12); N: 11,24 (11,42).

y

- se obtienen 9 mg de *1-bencil-5-(4-clorofenil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol*. EM (ES⁺) m/z: 368.

Ejemplo 9.- Preparación y obtención de 1-(4-Clorobencil)-3-(4-clorofenil)-5-heptil-1H-1,2,4-triazol y 1-(4-clorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol

Se preparan los compuestos deseados según el modo de realización descrito en la etapa B del Ejemplo 5, a partir de 100 mg de compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 8, y 64 mg de cloruro de 4-clorobencilo, con un tiempo de reacción de 6 h. Se cromatografía el residuo sobre sílica gel (ciclohexano: AcOEt 9:1). Se separan los dos isómeros:

- se obtienen 132 mg de 1-(4-clorobencil)-3-(4-clorofenil)-5-heptil-1H-1,2,4-triazol. P.f. = 58-60° C. EM (ES⁺) m/z: 402. Anal. (C₂₂H₂₅Cl₂N₃) % hallado (% calculado) C: 65,72 (65,67); H: 6,12 (6,26); N: 10,40 (10,44).

y

- se obtienen 2 mg de 1-(4-clorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol. EM (ES⁺) m/z: 402.

Ejemplo 10.- Preparación y obtención de 3-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorobencil)-5-heptil-1H-1,2,4-triazol y 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorobencil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol

Se preparan los compuestos deseados según el modo de realización descrito en la etapa B del Ejemplo 5, a partir de 90 mg de compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 8, y 45 µl de cloruro de 2,4-diclorobencilo con un tiempo de reacción de 6 h. Se cromatografía el residuo sobre sílica gel (ciclohexano: AcOEt 9:1). Se separan los dos isómeros:

- se obtienen 122 mg de 3-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorobencil)-5-heptil-1H-1,2,4-triazol. P.f. = 97-99° C. EM (ES⁺) m/z: 436. Anal. (C₂₂H₂₄Cl₃N₃) % hallado (% calculado) C: 60,42 (60,49); H: 5,74 (5,54); N: 9,42 (9,62).

25 y

- se obtienen 8 mg de 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorobencil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol. EM (ES⁺) m/z: 436.

Ejemplo 11.- Preparación y obtención de 4-(1-Bencil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina

A) Hidrocloruro de 4-amidinopiridinio

A una suspensión de 2,50 g de 4-cianopiridina en 30 ml de etanol seco se añaden
5 130 mg de NaOMe. La suspensión se agita bajo atmósfera de N₂ durante 48 h. Transcurrido este tiempo se añaden 1,28 g de cloruro amónico y la agitación se mantiene 24 h más. Después de la filtración, el filtrado se lleva a sequedad, y el residuo sólido se lava con Et₂O. Se obtienen 3,30 g de producto deseado. P.f. = 248-249° C. EM (ES⁺) m/z: 122.

10 **B) 4-(3-Heptil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piridina**

Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa A del Ejemplo 5, a partir de 2,00 g de compuesto obtenido en la etapa A anterior, 918 mg de NaOAc, y 1,35 g de octanoil hidrazida. Se obtienen 459 mg de compuesto deseado. P.f. = 109-112° C. EM (ES⁺) m/z: 278. Anal. (C₁₄H₂₀N₄) % hallado (% calculado) C: 68,71 (68,82); H: 8,36 (8,25); N: 22,78 (22,93).
15

C) 4-(1-Bencil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina

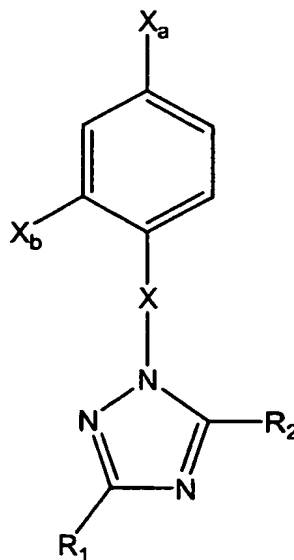
Se prepara el compuesto deseado según el modo de realización descrito en la etapa B del Ejemplo 5, a partir de 150 mg de compuesto obtenido en la etapa B anterior, y 57 µl de cloruro de 2,4-diclorobencilo con un tiempo de reacción de 5 h. Se cromatografía
20 el residuo sobre sílica gel (diclorometano). Se obtienen 166 mg de compuesto deseado. EM (ES⁺) m/z: 335. Anal. (C₂₁H₂₆N₄) % hallado (% calculado) C: 75,71 (75,41); H: 7,79 (7,84); N: 16,54 (16,75).

Ejemplo 12.- Preparación y obtención de Yoduro de 4-(1-Bencil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metilpiridinio

25 A una disolución de 15 mg de compuesto obtenido en la etapa C del Ejemplo 11 en 4 ml de diclorometano se añade yoduro de metilo en exceso, y la mezcla se agita durante 16 h. Transcurrido este tiempo el disolvente se elimina a vacío, y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash (diclorometano: metanol 9:1). Se obtienen 14 mg de compuesto deseado. EM (ES⁺) m/z: 349. Anal. (C₂₂H₂₉IN₄) %
30 hallado (% calculado) C: 55,42 (55,47); H: 6,30 (6,14); N: 11,57 (11,76).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto derivado de 1,2,4-triazol de fórmula A:



Fórmula A

en la que:

- X representa CH₂ o un enlace directo

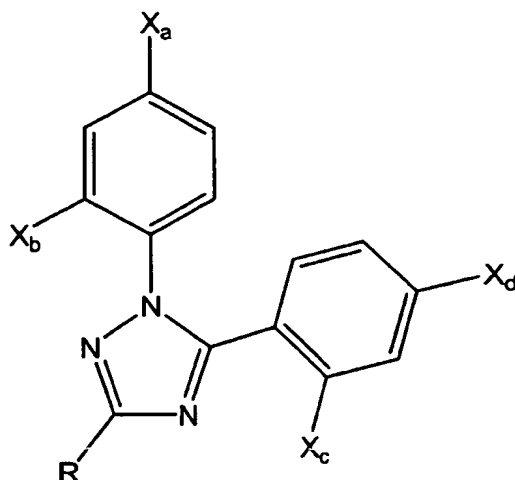
- X_a, X_b son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente un
10 átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

- R₁ representa un alquilo de (C2-C7) y R₂ representa un fenilo sustituido en
posición orto y/o meta por un átomo de hidrógeno y/o un átomo de halógeno

o

- R₂ representa un alquilo de (C2-C7) y R₁ representa, cuando X = CH₂, un fenilo
15 sustituido en posición orto y/o meta por un átomo de hidrógeno y/o un átomo de
halógeno, o una 4-piridina o un yoduro de 4-metilpiridinio.

2. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (serie I):



Serie I

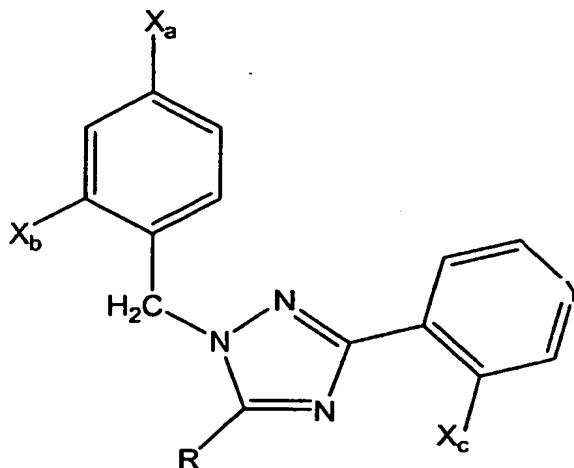
5 en la que:

- R representa un alquilo de (C₂-C₇);
- X_a, X_b, X_c, X_d son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

3. Compuestos según la reivindicación 2, que son:

- 10
- 1,5-difenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
 - 1,5-Bis(4-clorofenil)-3-etil-1H-1,2,4-triazol
 - 5-(4-Clorofenil)-3-etil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol
 - 1,5-Bis(4-clorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol
 - 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol
- 15
- 1,5-Bis(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol.

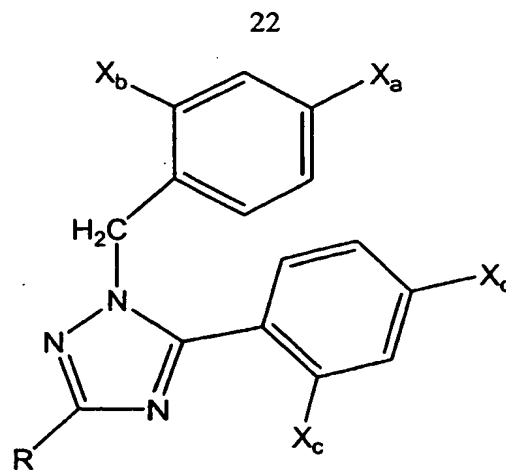
4. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (serie II):



Serie II

en la que:

- R representa un alquilo de (C2-C7);
 - 5 - X_a, X_b, X_c son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
 - Y representa un átomo de carbono unido a un hidrógeno o unido a un átomo de halógeno, o un átomo de nitrógeno.
- 10 5. Compuestos según la reivindicación 4, que son:
- 1-bencil-3-fenil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol
 - 1-(4-clorobencil)-3-fenil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol
 - 1-(2,4-diclorobencil)-3-fenil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol
 - 1-bencil-3-(4-clorofenil)-5-heptil-1H-1,2,4-triazol
- 15 - 1-(4-clorobencil)-3-(4-clorofenil)-5-heptil-1H-1,2,4-triazol
- 3-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorobencil)-5-heptil-1H-1,2,4-triazol
 - 4-(1-bencil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina.
6. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (serie III):



Serie III

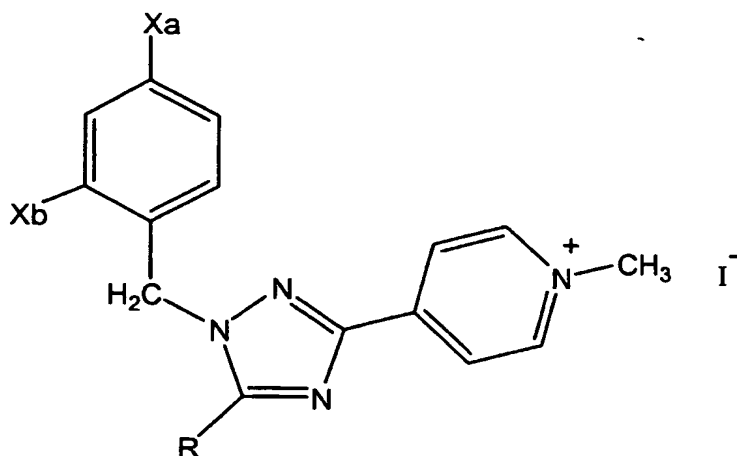
en la que:

- R representa un alquilo de (C2-C7);
 - X_a , X_b , X_c , X_d son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente
- 5 un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

7. Compuestos según la reivindicación 6, que son:

- 1-bencil-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
- 1-(4-clorobencil)-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
- 10 - 1-(2,4-diclorobencil)-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
- 1-bencil-5-(4-clorofenil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
- 1-(4-clorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
- 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorobencil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol

8. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (serie IV):



Serie IV

en la que:

- 5 - R representa un alquilo de (C2-C7);
- X_a, X_b son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

9. Compuesto según la reivindicación 8, que es:

- 10 - yoduro de 4-(1-bencil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metilpiridinio.

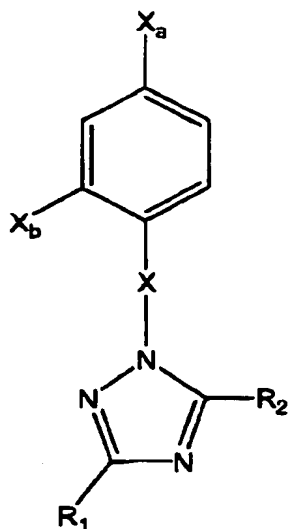
10. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de trastornos en los que están implicados los receptores cannabinoides, entre otros, prevención o la mejora del
- 15 glaucoma, asma bronquial, bronquitis crónica, alergias tales como la dermatitis de contacto o la conjuntivitis alérgica, artritis, dolor, enfermedades asociadas a los trasplantes de órganos, desórdenes motores asociados al síndrome de Tourette, la enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, gliomas malignos, esclerosis múltiple, emesis asociada a quimioterapia anticancerosa, trastornos del apetito, esquizofrenia
 - 20 aguda y mejora de las disfunciones cognitivas y de memoria asociadas a la enfermedad de Alzheimer.

11. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1a 9 para el desarrollo de herramientas farmacológicas para la caracterización farmacológica de receptores y confirmación de actividades agonistas.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

[recibidas por la Oficina Internacional el 1 de septiembre de 2003 (01.09.03)]

1. Compuesto derivado de 1,2,4-triazol de fórmula A:



Fórmula A

5

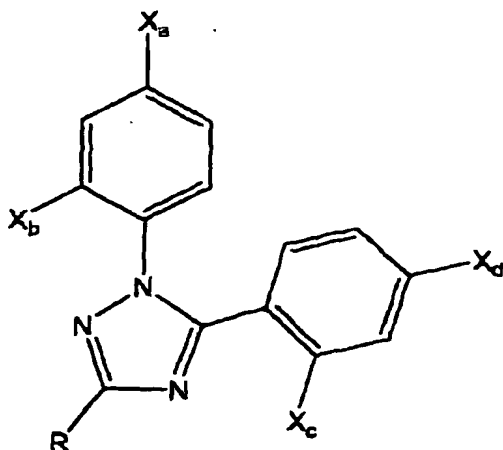
en la que:

- X representa CH₂ o un enlace directo- X_a, X_b son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.10 - R₁ representa un alquilo de (C2-C7) y R₂ representa un fenilo sustituido en posición orto y/o meta por un átomo de hidrógeno y/o un átomo de halógeno

o

15 - R₂ representa un alquilo de (C2-C7) y R₁ representa, cuando X = CH₂, un fenilo sustituido en posición orto y/o meta por un átomo de hidrógeno y/o un átomo de halógeno, o una 4-piridina o un yoduro de 4-metilpiridinio.

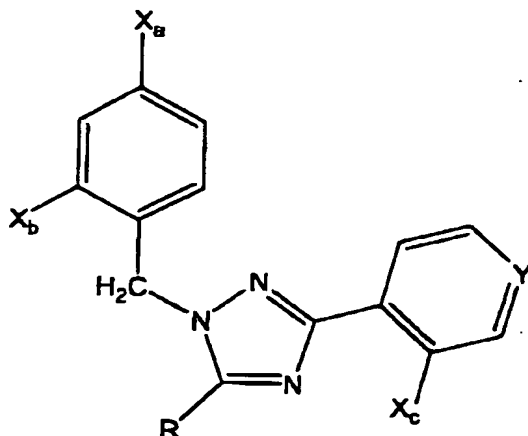
2. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (serie I):



Serie I

en la que:

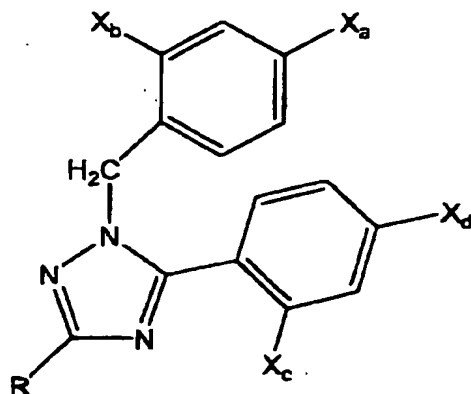
- R representa un alquilo de (C2-C7);
- 5 - X_a , X_b , X_c , X_d son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, con la excepción del compuesto en el cual R representa etilo y X_a y X_d son átomos de cloro y X_b y X_c son átomos de hidrógeno y del compuesto en el cual R representa etilo y X_a , X_b , X_c , X_d son átomos de hidrógeno.
- 10 3. Compuestos según la reivindicación 2, que son:
- 1,5-difenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
 - 5-(4-Clorofenil)-3-etil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol
 - 1,5-Bis(4-clorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol
 - 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol
- 15 - 1,5-Bis(2,4-diclorofenil)-3-hexil-1H-1,2,4-triazol.
4. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (serie II):



Serie II

en la que:

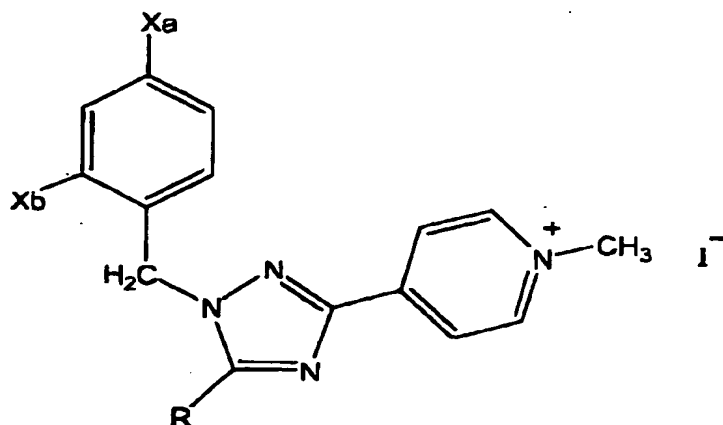
- R representa un alquilo de (C2-C7);
 - X_a, X_b, X_c son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
 - Y representa un átomo de carbono unido a un hidrógeno o unido a un átomo de halógeno, o un átomo de nitrógeno;
 - con la excepción del compuesto en el cual R representa etilo y X_a, X_b, X_c son átomos de hidrógeno e Y representa un átomo de carbono unido a un hidrógeno.
5. Compuestos según la reivindicación 4, que son:
- 1-bencil-3-fenil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol
 - 1-(4-clorobencil)-3-fenil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol
 - 1-(2,4-diclorobencil)-3-fenil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol
 - 1-bencil-3-(4-clorofenil)-5-heptil-1H-1,2,4-triazol
5. Compuestos según la reivindicación 4, que son:
- 1-(4-clorobencil)-3-(4-clorofenil)-5-heptil-1H-1,2,4-triazol
 - 3-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorobencil)-5-heptil-1H-1,2,4-triazol
 - 4-(1-bencil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina.
6. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (serie III):



Serie III

en la que:

- R representa un alquilo de (C2-C7);
 - Xa, Xb, Xc, Xd son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.
- 5
7. Compuestos según la reivindicación 6, que son:
- 1-bencil-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
 - 1-(4-clorobencil)-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
 - 1-(2,4-diclorobencil)-5-fenil-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
- 10
- 1-bencil-5-(4-clorofenil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
 - 1-(4-clorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
 - 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorobencil)-3-heptil-1H-1,2,4-triazol
8. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (serie IV):



Serie IV

en la que:

- R representa un alquilo de (C2-C7);
- 5 - X_a , X_b son idénticos o diferentes, y representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.
- 9. Compuesto según la reivindicación 8, que es:
 - yoduro de 4-(1-bencil-5-heptil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metilpiridinio.
- 10. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de trastornos en los que están implicados los receptores cannabinoides, entre otros, prevención o la mejora del glaucoma, asma bronquial, bronquitis crónica, alergias tales como la dermatitis de contacto o la conjuntivitis alérgica, artritis, dolor, enfermedades asociadas a los trasplantes de órganos, desórdenes motores asociados al síndrome de Tourette, la
 - 15 enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, gliomas malignos, esclerosis múltiple, emesis asociada a quimioterapia anticancerosa, trastornos del apetito, esquizofrenia aguda y mejora de las disfunciones cognitivas y de memoria asociadas a la enfermedad de Alzheimer.
- 11. Utilización de un compuesto perteneciente al siguiente grupo: 1,5-Bis(4-clorofenil)-3-etil-1H-1,2,4-triazol, 1,5-difenil-3-etil-1H-1,2,4-triazol y 1-bencil-5-etil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol, para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de
 - 20 trastornos en los que están implicados los receptores cannabinoides, entre otros,

prevención o la mejora del glaucoma, asma bronquial, bronquitis crónica, alergias tales como la dermatitis de contacto o la conjuntivitis alérgica, artritis, dolor, enfermedades asociadas a los trasplantes de órganos, desórdenes motores asociados al síndrome de Tourette, la enfermedad de Parkinson, corea de Huntingdon, gliomas malignos, 5 esclerosis múltiple, emesis asociada a quimioterapia anticancerosa, trastornos del apetito, esquizofrenia aguda y mejora de las disfunciones cognitivas y de memoria asociadas a la enfermedad de Alzheimer.

1/5

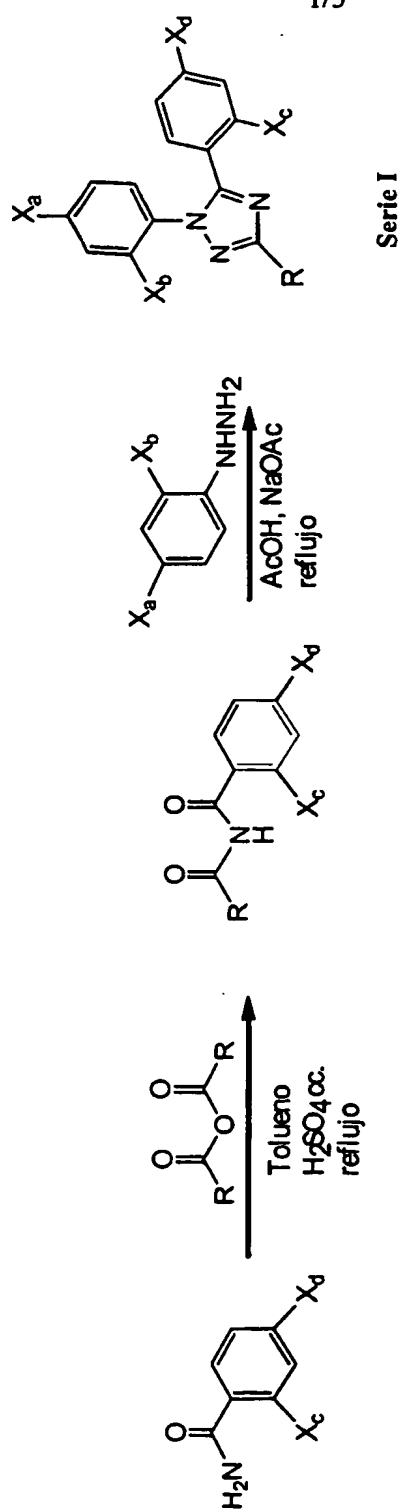


Figura 1

Figura 2

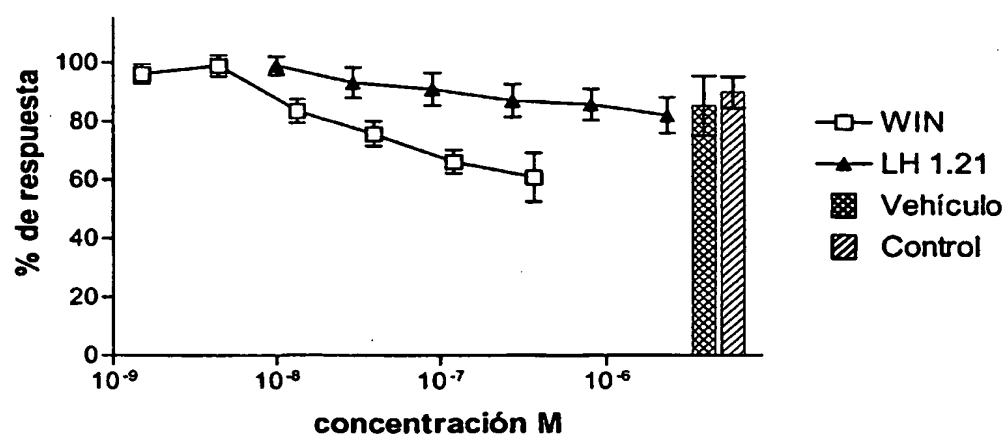


Figura 3

4/5

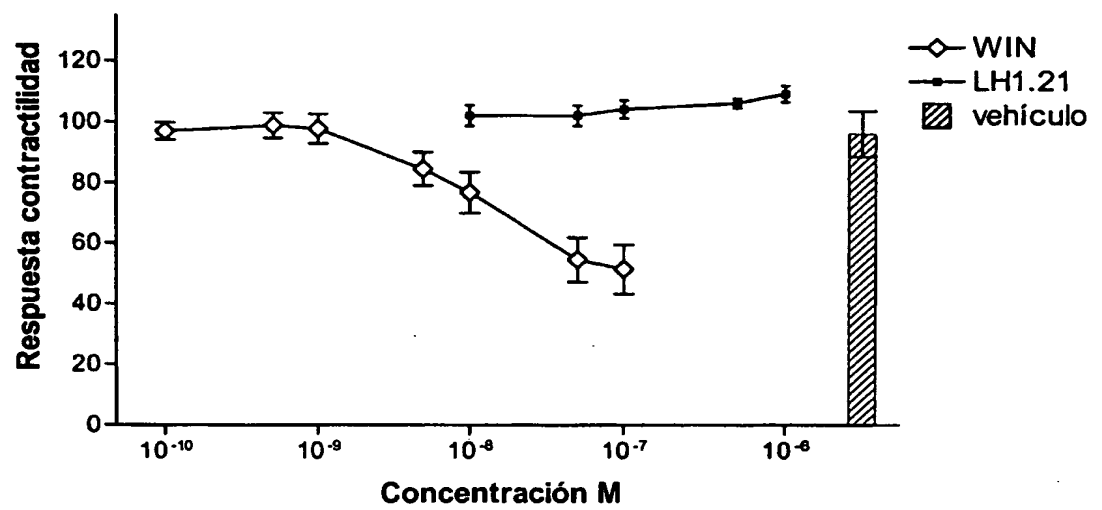


Figura 4

5/5

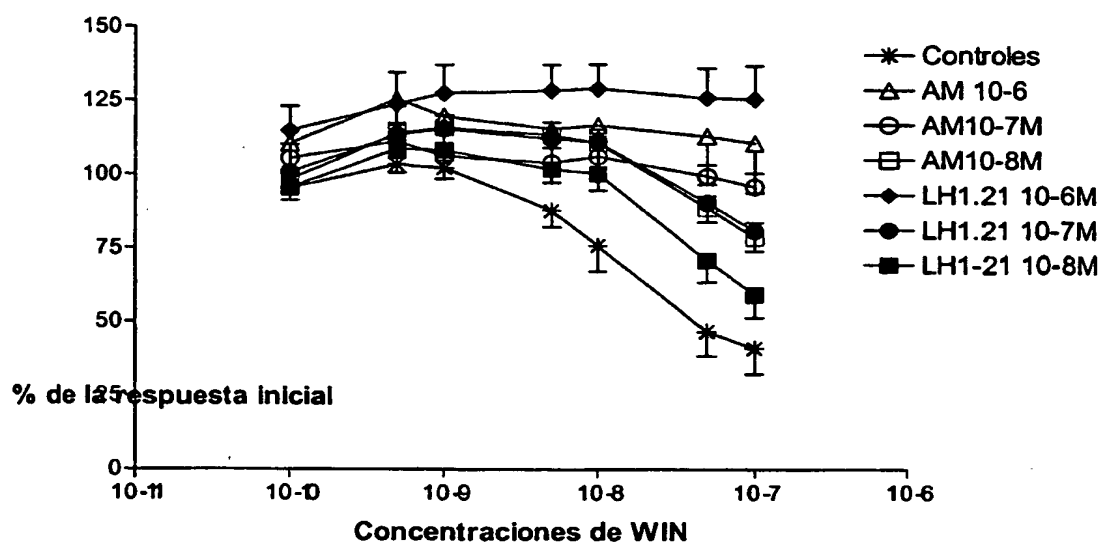


Figura 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 03/00126

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D 249/08, 401/06, A61K 31/4196

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CZOLLNER, L. et al.: Synthesis of new 1, 5-diphenyl-3-1-H-1,2,4 triazoles substituted with H-alkyl, or carboxyl groups at C-3. Arch. Pharm. 1990. Vol. 323, pages 225-227, page 225, compound VII.	1-3
X	JP 08245315 A (NIPPON SODA CO LTD) Abstract, 24.09.1996. En: Patent abstracts of Japan [CD-ROM]	1-2
X	HOQUE, A.K.M. et al. 1,3 dipolar cyclo additions induced by cation radicals. Formation of 1,2,4 triazoles from oxidative addition of 1,4 diphenylazomethane and aryl aldehyde phenylhydrazones to nitriles. Tetrahedron Letters. 1985 Vol. 26 n° 46 pages 5655-5658. compound 3, page 5655 y compounds 1,2, page 5656.	1,4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 JUNE 2003 (16.06.03)

Date of mailing of the international search report

01 JULY 2003 (01.07.03)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 03/00126

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9749395 A (NOVARTIS AG) 31.12.1997, The whole document ,	1-11
A	US 3984558 A (BALDWIN et al.) 5.10.1976, The whole document ,	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 03/00126

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9749395 A	31.12.1997	AP 1127 A AT 226435 E AU 32629/97 A AU 718037 B BG 103003 A BR 7909973 A CZ 9804272 A CZ 291470 B DE 59716602 C DK 914118 T EP 914118 A;B JP 2000507601 T KR 2000022222 A NO 986024 A NZ 333308 A PL 330119 A PT 914118 T SI 914118 T SK 1785/98 A TR 9802693 T US 6465504 BA	06.12.2002 15.11.2002 14.01.1998 06.04.2000 30.09.1999 10.08.1999 17.03.1998 12.03.2003 28.11.2002 24.02.2003 12.05.1999 20.06.2000 25.04.2000 21.12.1998 26.05.2000 26.04.1999 28.02.2002 30.04.2003 11.06.1999 21.05.1999 15.10.2002
US 3984558 A	05.10.1976	CH 599195 A DE 2424404 A FR 2230357 A,B GB 14428626 A JP 50025569 A NL 7406067 A SE 410458 B,C US 3882134 A US 3928361 A US 4048183 A US 4104393 A	12.05.1978 12.12.1974 20.10.1974 17.03.1976 18.03.1975 25.11.1974 15.10.1979 06.05.1975 23.12.1975 13.09.1977 01.08.1978

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 03/00126

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07D 249/08, 401/06, A61K 31/4196

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

CIP⁷ C07D, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	CZOLLNER, L. et al.: Synthesis of new 1, 5-diphenyl-3-1-H-1,2,4 triazoles substituted with H-alkyl, or carboxyl groups at C-3. Arch. Pharm. 1990. Vol. 323, páginas 225-227, página 225, compuesto VII.	1-3
X	JP 08245315 A (NIPPON SODA CO LTD) resumen 24.09.1996. En: Patent abstracts of Japan [CD-ROM]	1-2
X	HOQUE, A.K.M. et al. 1,3 dipolar cyclo additions induced by cation radicals. Formation of 1,2,4 triazoles from oxidative addition of 1,4 diphenylazomethane and aryl aldehyde phenylhydrazones to nitriles. Tetrahedron Letters. 1985 Vol. 26 nº 46 páginas 5655-5658. Compuesto 3, página 5655 y compuestos 1,2, página 5656.	1,4

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:
 "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.
 "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.
 "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).
 "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.
 "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
 "X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
 "Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
 "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

16 Junio 2003 (16.06.2003)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

01 JUL 2003 01.07.03

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda internacional O.E.P.M.
 C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
 Nº de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado
 H. Aylagas Cancio

Nº de teléfono + 34 91 349

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 03/00126

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	WO 9749395 A (NOVARTIS AG) 31.12.1997, todo el documento.	1-11
A	US 3984558 A (BALDWIN et al.) 5.10.1976, todo el documento.	1-11

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 03/00126

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9749395 A	31.12.1997	AP 1127 A AT 226435 E AU 32629/97 A AU 718037 B BG 103003 A BR 7909973 A CZ 9804272 A CZ 291470 B DE 59716602 C DK 914118 T EP 914118 A;B JP 2000507601 T KR 2000022222 A NO 986024 A NZ 333308 A PL 330119 A PT 914118 T SI 914118 T SK 1785/98 A TR 9802693 T US 6465504 BA	06.12.2002 15.11.2002 14.01.1998 06.04.2000 30.09.1999 10.08.1999 17.03.1998 12.03.2003 28.11.2002 24.02.2003 12.05.1999 20.06.2000 25.04.2000 21.12.1998 26.05.2000 26.04.1999 28.02.2002 30.04.2003 11.06.1999 21.05.1999 15.10.2002
US 3984558 A	05.10.1976	CH 599195 A DE 2424404 A FR 2230357 A,B GB 14428626 A JP 50025569 A NL 7406067 A SE 410458 B,C US 3882134 A US 3928361 A US 4048183 A US 4104393 A	12.05.1978 12.12.1974 20.10.1974 17.03.1976 18.03.1975 25.11.1974 15.10.1979 06.05.1975 23.12.1975 13.09.1977 01.08.1978